

正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第92巻 第1号 92-106 (1983)

肺癌患者の細胞性免疫能に関する研究

—特に病期，治療，予後との相関について—

金沢大学大学院医学研究科外科学第一講座（主任：岩 喬教授）

綱 村 幸 夫

（昭和58年1月24日受付）

誤				正		
Table 1. 右側の欄						
normal healthy persons						
	<u>37</u>	<u>4</u>	<u>18</u>	<u>3</u>	<u>19</u>	<u>3</u>
Table 3. 左側の欄						
3 years over						
	<u>21±49</u>	91±41	51±29	<u>121±49</u>	91±41	51±29
Fig. 9.						
○ PHA	★ PHA			★ PHA	○ PHA	
□ SU - FS	◆ Con-A			◆ Con-A	□ SU - FS	
△ PPD	▲ PWM			▲ PWM	△ PPD	
Table 5.						
PHA + <u>Ok-432</u>				PHA + <u>OK-432</u>		

肺癌患者の細胞性免疫能に関する研究

—特に病期，治療，予後との相関について—

金沢大学大学院医学研究科外科学第一講座（主任：岩 喬教授）

綱 村 幸 夫

（昭和58年1月24日受付）

肺癌患者の細胞性免疫能を *in vivo* と *in vitro* の免疫学的指標を使用して検討した。*in vivo* の細胞性免疫状態の指標として、phytohemagglutinine (PHA)，溶連菌 SU 株ポリサッカライドとツベルクリン精製蛋白質誘導物に対する皮膚反応を用いた。また、*in vitro* の指標としては、PHA，concanavarin A 及び pokeweed mitogen によるリンパ球幼若化反応を測定した。同時に、免疫療法剤と化学療法剤のリンパ球幼若化反応に与える影響を、健康人と肺癌患者のリンパ球を使って検索した。加えて、転移のない領域リンパ節由来のリンパ球の幼若化反応を測定して、これら領域リンパ節の抗腫瘍活性についても評価した。二つの指標により測定した肺癌患者の細胞性免疫能は、一般に低下しており、病期の進行とともにさらに低下は著しくなっていた。術後では、癌の周囲組織への浸潤のある T3 群、肺門リンパ節転移のある N1 群、縦隔リンパ節転移のある N2 群及び UICC 病期分類でⅢ期の症例で免疫療法 (OK-432 投与) の併用により、免疫能の上昇を認めた。また、これらの二つの指標の術前測定値と、生存期間及び手術根治度とは相関を示していた。一般に、術後3年以上生存例の免疫能は、かなり良好に保たれていた。本研究で使用した化学療法剤のうち、健康人と肺癌患者のリンパ球幼若化反応を最も強く抑制したものは、5-fluorouracil であった。免疫療法剤に関しては、OK-432 は健康人と肺癌患者リンパ球の PHA 幼若化反応を促進した。一方、PSK では肺癌患者のみ幼若化の増強を起こさせた。肺癌患者領域リンパ節由来リンパ球では、末梢リンパ球に比較して、高いリンパ球幼若化能を示しており、この傾向は扁平上皮癌で著しく、癌領域リンパ節の抗腫瘍活性への関与が示唆された。

Key words lung cancer, immunochemotherapy, lymphoblastogenesis, skin test, regional lymph node.

肺癌発生率の急激な増加にもかかわらず、その治療成績は他臓器癌に比べ、極めて不良である。このような肺癌治療成績不良の原因としては、肺癌自体の生物学的悪性度が高く、その進展、増殖が急速であることその他、肺自体の解剖学的特性から、血行性、リンパ行性転移の頻度が極めて高いことがあげられる。この肺癌のもつ腫瘍性、臓器性の特異性から、外科治療成績向上のためには化学療法の併用が唯一の全身の補助手段であるとされていたが、その効果は必ずしも満足のいくものではなかった。

一方、固形癌患者の免疫能は、健康人に比べ、一般に低下することが知られているが、肺癌では他臓器癌

に比較して、この免疫能の低下が特に著しいことがすでに報告されている^{1)~3)}。このような癌患者の低下した免疫能を種々の方法で高めてやり、癌に対する免疫力を増幅させることを目的とした免疫療法は、肺癌治療成績の向上に特に期待できるはずである。事実、肺癌手術後に全身的補助療法として非特異的免疫療法を化学療法に併用するいわゆる免疫化学療法の有用性がいくつか指摘されている⁴⁾。

このような術後の免疫化学療法施行の際、まず第一に治療開始前の患者免疫能が正しく評価されている必要がある。ついで治療開始後には、治療効果の判定、再発転移の有無などの臨床経過の追跡、予後の予測な

Studies on Cellular Immunity in Lung Cancer Patients with Special References to Stages, Treatments and Prognoses. Yukio Tsunamura, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University.

どに関し、免疫能を指標として正しい評価が望ましい。しかし、実際には、肺癌患者の免疫能測定に関しては未知の点が多く、従来の報告でも必ずしも一致した見解が得られていないのが現状である。

このような観点から本研究は、肺癌のうちでも頻度の高い扁平上皮癌と腺癌症例の治療前、治療開始後、長期生存例及び再発例などについて免疫能を、細胞免疫能の指標であるリンパ球幼若化能及び皮膚反応により測定し、病期、治療効果、臨床経過、予後などとの相関を検討した。

さらに in vitro での研究として、免疫療法剤、及び化学療法剤自体のリンパ球幼若化能に及ぼす影響をみた。また、肺癌局所リンパ節の抗腫瘍活性をみる目的で、術中に採取した癌近辺の領域リンパ節由来リンパ球を用いて、その幼若化能も検索した。

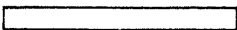









対象及び方法

I. 対 象

対象は 1979 年 10 月から 1982 年 10 月までに、金沢大学第 1 外科に入院中または外来通院中の病理組織学的に肺癌と診断された 193 例である。内訳は扁平上皮癌 Epidermoid carcinoma 99 例、腺癌 Adenocarcinoma 94 例で、性別は男性 144 例、女性 49 例、平均年齢は 61 ± 9 歳である。これらの症例には肺癌組織型別に Fig.1 のごとき化学療法を施行し、さらに randomized trial として免疫療法 (OK-432) 併用群と非併用群に分けた。免疫療法は OK-432 を $0.2 \rightarrow 0.5 \rightarrow 1.0 \rightarrow 2.0$ KE と 1 日おきに漸増し、維持量を 2.0 KE とし、週 1 回、3 年間継続することを目標とした。

対照群は、健康人 10 例で、男性 6 例、女性 4 例、平

1. Epidermoid carcinoma

	0	1	2	3	4 week
Carboquone ($0.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					P.O
Adriamycin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					I.V
5 - fluorouracil ($400 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					I.V
OK - 432 (2 KE / day)				I.M 	

2. Adenocarcinoma

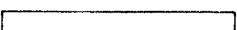









	0	1	2	3	4 week
Cyclophosphamide ($50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					P.O
Adriamycin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					I.V
5 - fluorouracil ($400 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)					I.V
OK - 432 (2 KE / day)				I.M 	

Fig.1. Schedule of immunochemotherapy for lung cancer patients. Immunochemotherapy was done every three months in the first year and every six months in the second and third year after operation. P. O=per oral administration; I.V=interavenus administration; I.M=intramuscular administration.

均年齢は 35 ± 9 歳である。

II. 病期分類法ならびに手術根治度分類法

病期分類は UICC (1978) による TNM 分類⁹⁾を用いた。手術根治度の分類は日本肺癌学会分類⁹⁾によった。

III. 実験方法

1. リンパ球幼若化反応 (lymphoblastogenesis)

マイクロプレートを用いた滝口⁷⁾らの方法に従った。即ち、ヘパリン加末梢血 5 ml を 400 G 10 分間遠心後、血漿部分を除去し、ハanks 液で 2 倍に希釈する。Ficoll-paque (Pharmacia Co.) に重層し、さらに 400 G で 30 分遠心してリンパ球層を分離する。ハanks 液で 2 回洗滌後、15% 仔牛胎児血清含有の培養液: RPMI-1640 液で希釈し、細胞数を 5×10^5 /ml とした。

マイトーゲンとして、Phytohemagglutinin (以下 PHA と略, GIBCO, 5 ml vial) Concanavarin A (以下 Con-A と略, Miles-Yeta, 250 mg/5 ml) と Pockweed mitogen (以下 PWM と略, GIBCO, 10 ml vial) を用い、RPMI-1640 液で PHA は 100 倍、Con-A は 500 倍、PWM は 10 倍に希釈した。細胞希釈液をマイクロプレート II (Falcon microplate II culture plate No. 3040) の各 well に 200 μ l ずつ分注後、各希釈マイトーゲンを 20 μ l ずつ加えた。37°C, 5% CO₂ incubator 内で 72 時間培養後、³H-TdR (New England Nuclear, 1 mCi) 0.05 μ Ci/ μ l を各 well に加え、さらに 24 時間培養した。その後 Multiple sample harvester (March II, Otto Hiller Co.) にて回収、シンチラント (PPO 4 g/l, POPOP 0.1 g/l, トルエン 1 l) を加え、液体シンチレーションカウンターにて測定した。回収までの操作はすべて無菌的に行ない、検査は triplicate で行った。

リンパ球幼若化率は、次式の stimulation index (以下 S. I. と略) で表わした。

$$S. I. = \frac{\text{マイトーゲン添加培養時の c.p.m.}}{\text{マイトーゲン非添加培養時の c.p.m.}}$$

(c.p.m. = count per minute)

2. 皮膚反応 (skin reaction test)

1) Phytohemagglutinin 反応

purified PHA (Wellcome 社製) 5 μ g/0.1 ml を前腕皮内に注射し、24 時間後の局所発赤の平均径 (長径と短径の和を 2 で割る) を skin test (以下 S.T. と略) の反応値で表示した。

2) 溶連菌 SU 株-ポリサッカライド (以下 SU-PS と略) 反応

SU-PS (中外製薬製) 20 μ g/0.1 ml を同側前腕皮内に注射し、24 時間後 S.T. 値を測定した。SU-PS の主成分は、ポリサッカライドであるが、8% の蛋白を含んでいる⁸⁾。

3) purified Protein Derivative of Tuberculin (以

下 PPD と略) 反応

一般診断用精製ツベルクリン (日本ビーシージー社製) 0.05 μ g/0.1 ml を同側前腕皮内に注射し、48 時間後の反応の平均値を測定した。

3. 免疫療剤、化学療剤の PHA リンパ球幼若化反応に及ぼす影響

免疫療剤の OK-432 (中外製薬), PSK (呉羽化学) と当科プロトコールに使用の化学療剤の 5-fluorouracil (以下 5-FU と略, 協和発酵), Adriamycin (ADM と略, Adriacin, 協和発酵), Cyclophosphamide (CYC と略, Endoxan, シオノギ), Carboquone (CQ と略, Esquinon, 三共) を RPMI-1640 液でそれぞれ常用量の 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} 希釈して用いた。各薬剤の常用量は、OK-432: 2 KE/day, PSK: 3 g/day, 5-FU: 500 mg, ADM: 30 mg, CYC: 100 mg, CQ: 1.5 mg の各量/day/50 kg 体重とした。これらの各種薬剤を前記のリンパ球幼若化反応の過程で、PHA とともに各 well に分注し、同じ操作の後、S.I. 値を測定した。

4. 領域リンパ節由来リンパ球の幼若化能についての検索

術中に術野より腫瘍に近接した領域リンパ節 (病理組織学的に転移のないことを確認) を採取し、直ちにハanks 液で洗滌後、眼科用ハサミにて細切した。遠心管内にてハanks 液を加え、ピペッティング後、400 G 10 分遠心して上清を吸引し、さらに計 4 回の細切遠心を繰り返した。得られた細胞浮遊液をメッシュでろ過し、さらに Ficoll-paque 液に重層遠心してリンパ球を分取した。ついで前記のリンパ球幼若化反応法に従い、3 種のマイトーゲンについて、S.I. 値を測定した。

5. 統計学的検討

t-test によって行った各群間の差の検定⁹⁾及び相関係数¹⁰⁾は、危険率 5% 以下をもって有意であると判定した。

成 績

I. 健康人の反応値

対照とした健康人 10 例のリンパ球幼若化反応における S.I. 値は PHA 刺激 (以下刺激を略, 単に PHA と略称): 183 ± 12 , Con-A 刺激 (以下刺激を略, 単に Con-A と略称): 195 ± 16 , PWM 刺激 (以下刺激を略, 単に PWM と略称): 89 ± 14 を示した。一方、同一健康人 10 例における皮膚反応の S.T. 値は PHA (S.I. の場合と同じ略称): 37 ± 4 , SU-PS (S.I. の場合と同じ略称): 18 ± 3 , PPD (S.I. の場合と同じ略称): 19 ± 3 であった。

II 術前肺癌患者の各反応値

1. 肺癌進行度よりみた反応値

これら肺癌患者の両反応 (リンパ球幼若化と皮膚反応) を、手術例は術後病期分類、非手術例は臨床病期

Table 1. Lymphoblastogenesis (S. I., stimulation index) and skin reaction test (S.T., skin test) in lung cancer patients.

stage of lung cancer	lymphoblastogenesis (S.I. values) by			skin reaction test (S.T. values) by		
	PHA	Con-A	PWM	PHA	SU-PS	PPD
I	170±25*	157±45	76±16	31±7	11±5	15±7
II	97±29	90±30	56±17	24±9	7±5	17±8
III	45±29	35±23	18±10	20±7	8±5	13±7
IV	26±12	14±7	5±4	14±8	4±3	7±5
normal healthy persons	183±12	195±16		37 4	18 3	19 3

* mean±S.D.

PHA=phytohemagglutinin; Con-A=concanavarin A; PWM=pock-weed mitogen; SU-PS=streptococcal polysaccharide; PPD=purified protein derivative of tuberculin.

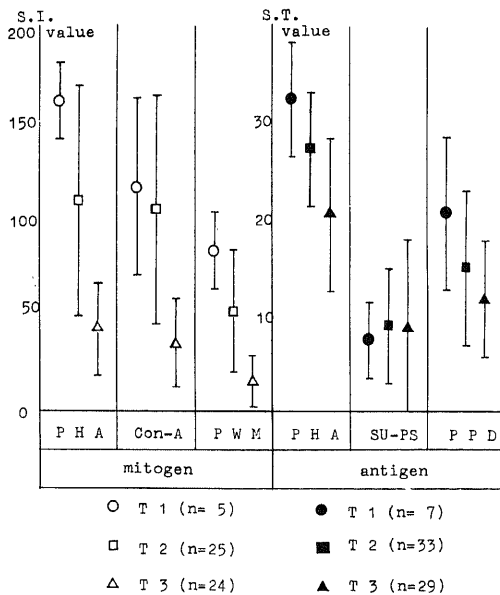


Fig. 2. Distribution of S.I. and S.T. values classified by T factor in lung cancer. T1=tumor size < 3 cm/no invasion; T2=tumor size > 3 cm/extension to hilar region; T3=gross extension/effusion/atelectasis.

分類に従い、検討を加えた。

1) 病期別にみた反応値 (Tab. 1)

病期と各反応値の関係を検索した。ここでリンパ球幼若化反応を測定したのはI期: 13例, II期: 11例, III期: 33例, IV期: 10例の計67例であり、皮膚反応を行ったのはI期: 22例, II期: 11例, III期: 38例, VI期: 12例の計83例である。

S.I.値でみると、I期では PHA: 170±25, Con-A:

157±45, PWM: 76±16 と健康人と比べても低下は少なかったのに対し、II期では PHA: 97±29, Con-A: 90±30, PWM: 56±17 と低下をみとめた。II期以下では、病期が進むにつれ、S.I.値の低下は著しかった。

S.T.値でみると、PHAでI期: 31±7, II期: 24±9, III期: 20±7, IV期: 14±8 と反応値は漸減していた。SU-PSでも同様の傾向がみられたが、PPDではIV期: 7±5とIV期になって急に反応値の著しい低下を認めた。

2. 原発腫瘍の程度別にみた反応値 (Fig. 2)

原発腫瘍の程度 (T1: 径3cm未満, T2: 径3cm以上または肺門部の浸潤, T3: 周囲組織への浸潤) と反応値の関係を検討した。

S.I.値では Con-AでT1群とT2群の間に有意差をみなかった。しかし、PHAでT1群で161±20, T2群で110±61, T3群で43±24, PWMでT1群で84±19, T2群で51±32, T3群で17±15とT因子の増大とともに反応値は有意に ($p<0.05$) 低下していた。S.T.値でみると、3種の抗原ともにT1, T2群の間に有意差をみなかったが、T3群では PHA: 21±9, PPD: 12±6 と反応値の低下をみとめた。これらより S.I.値は腫瘍の増大とともに手術所見で周囲へ癌組織の直接浸潤が強い場合に低下し、さらに S.T.値も直接浸潤がある時に低下が著しかった。

3) リンパ節転移の程度別にみた反応値 (Fig. 3)

リンパ節転移の程度 (NO: リンパ節転移なし, N1: 同側肺門リンパ節の転移, N2: 縦隔リンパ節の転移) と各反応値の関係を次に調べてみた。S.I.値でみると、PHAで132±67, 75±41, 49±38, Con-Aで124±69, 68±42, 37±24とNO→N1→N2とリンパ節転移の伸展に伴ない、反応値は有意に ($p<0.05$) 低下を示した。しかしながら PWM では低下傾向はあるものの、

有意の差ではなかった。一方、S.T.値でみると、PHAで 31 ± 5 , 24 ± 9 , 21 ± 8 とNO, N1, N2で若干の低下傾向はあるものの、SU-PSとPPDでの反応も含めて特に有意ではなかった。

4) 遠隔転移の有無と反応値 (Fig. 4)

次に遠隔転移の有 (M1) 無 (MO) と反応値の関係を見た。その結果、S.I., S.T.両値ともに遠隔転移のあるM1の場合は、反応値の低下を著明にみとめ、S.I.値のPHAで 85 ± 60 と 29 ± 18 , Con-Aで 76 ± 60 と 13 ± 7 , PWMで 39 ± 32 と 5 ± 4 , S.T.値でもPHAで 25 ± 9 と 14 ± 10 , SU-PSで 9 ± 8 と 4 ± 4 , PPDで 15 ± 8 と 7 ± 6 と何れでも有意差 ($p < 0.05$) があつた。

2. 手術根治度と反応値の関係 (Tab. 2)

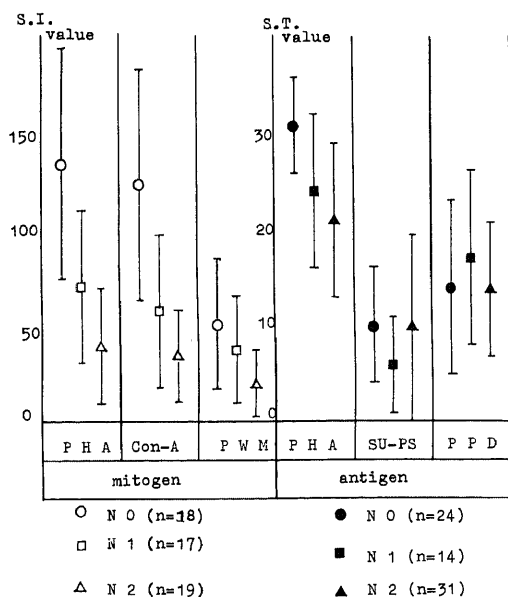


Fig. 3. Distribution of S.I. and S.T. values classified by N factor in lung cancer. NO=no lymph node metastasis; N1=metastasis to the hilar node; N2=metastasis to the mediastinal node.

治癒切除群 (I, II期症例で癌組織が完全に摘除された) 23例, 準治癒切除群 (III期症例で完全に摘除された) 21例, 非治癒切除群 (癌組織の遺残またはその可能性がある) 8例, 手術不能群 19例に分け、術前各反応値と手術内容の関係をみた。治癒切除群では、S.I.値でPHA: 141 ± 42 , Con-A: 125 ± 53 , PWM: 68 ± 23 , S.T.値でPHA: 29 ± 7 と他の3群に比べ、有意に ($p < 0.05$) その反応値は高かった。しかし、準治癒切除群ではS.I.値でPHA: 45 ± 35 , Con-A: 40 ± 31 , PWM: 15 ± 13 と意外に反応値は低下しており、非治癒切除群, 手術不能群と有意差 ($p < 0.05$) のあつたのはS.T.値PHA: 22 ± 6 のみであつた。これより、術前S.I.とS.T.値をみれば、治癒切除群はある程度その予測

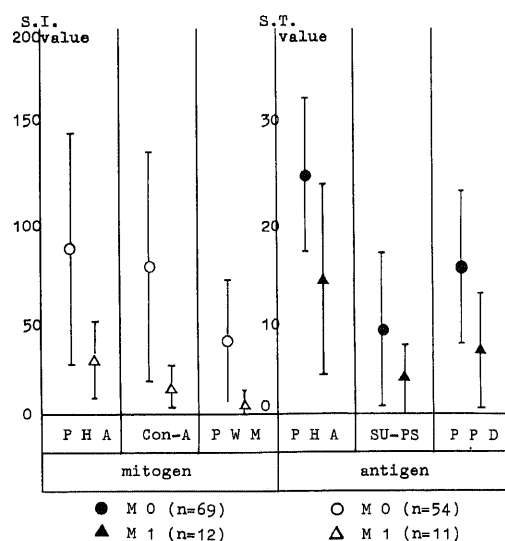


Fig. 4. Distribution of S.I. and S.T. values classified by M factor in lung cancer. MO=no distant metastasis; M1=distant metastasis.

Table 2. Correlation of S.I. and S.T. values to radicality of operation in lung cancer patients.

radicality of operation	S.I. values by mitogen			S.T. values by antigen		
	PHA	Con-A	PWM	PHA	Su-PS	PPD
curative resection	$141 \pm 42^*$	125 ± 53	68 ± 23	29 ± 7	10 ± 5	15 ± 7
relative curative resection	45 ± 35	40 ± 31	15 ± 13	22 ± 6	9 ± 6	13 ± 6
non-curative resection	46 ± 22	19 ± 11	12 ± 11	16 ± 8	6 ± 5	9 ± 8
thoracotomy only or non-operation	34 ± 18	30 ± 23	10 ± 7	13 ± 8	3 ± 3	8 ± 6

* mean \pm S.D.

がつくと思われる。

3. 生存期間別にみた両反応値の比較 (Tab. 3)

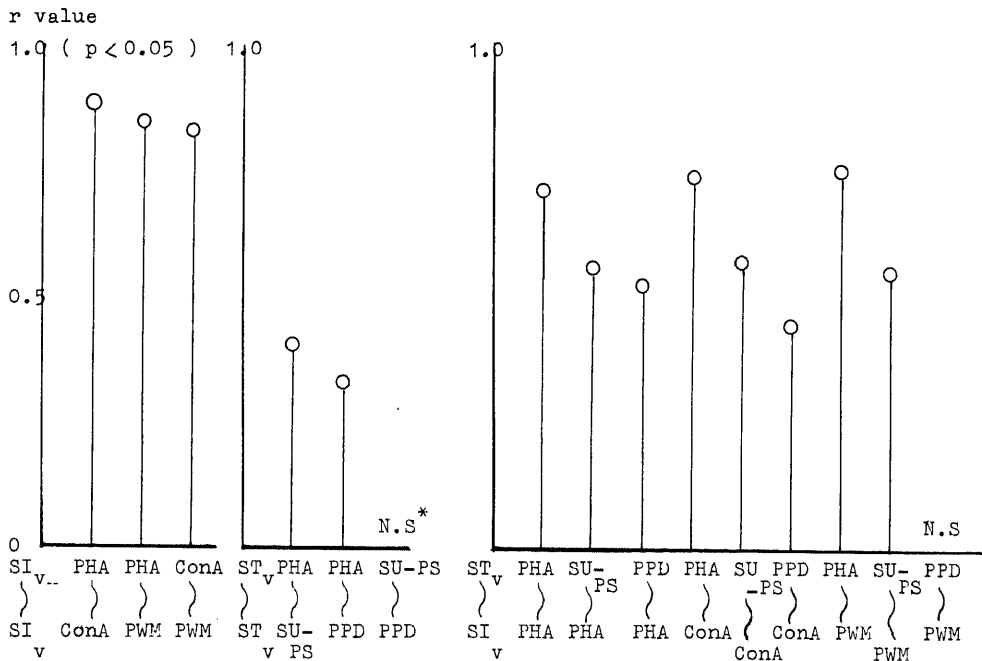
肺癌診断確定後、術前に両反応を行ったものの中で、診断より死亡までの期間と両反応値を比較した。3ヶ月未満癌死群では、S.I.値の PHA : 26 ± 12 , PWM : 7 ± 4 , S.T.値でも PHA : 9 ± 5 , SU-PS : 4 ± 3 と反応値は著明に低下していた。その他の S.I.および S.T.値も、1年未満群、2年未満群と生存期間の長い群ほど、各刺激抗原による反応値の上昇を一般にみとめた。さら

に、3年以上生存例の術前反応値は S.I.値で、PHA : 121 ± 49 , Con-A : 91 ± 41 , PWM : 51 ± 29 , S.T.値で PHA : 27 ± 8 , SU-PS : 10 ± 5 , PPD : 15 ± 8 と何れの値においても他の各群に比べ、明らかな高値を示し、健康正常者群の値により近接していた。それに反し、短期間癌死群（例えば、3～6ヶ月未満）では病期が進行していることもあり、各反応値はすべて著しく低下していた。従って、これら S.I.と S.T.両値より、ある程度肺癌患者の生存期間、予後を推定することができ

Table 3. Correlation of S.I. and S.T. values to survival time of lung cancer patients.

survival time of patients	S.I. values by			S.T. values by		
	PHA	Con-A	PWM	PHA	SU-PS	PPD
-3 months	$26 \pm 12^*$	18 ± 15	7 ± 4	9 ± 5	4 ± 3	5 ± 4
4-6 months	31 ± 25	18 ± 5	10 ± 6	19 ± 6	8 ± 5	5 ± 4
6-12 months	51 ± 36	30 ± 15	18 ± 23	17 ± 9	6 ± 5	15 ± 7
1-2 years	72 ± 33	65 ± 49	37 ± 29	23 ± 8	9 ± 6	10 ± 7
2-3 years	not done			22 ± 8	15 ± 7	15 ± 9
3 years over	21 ± 49	91 ± 41	51 ± 29	27 ± 8	10 ± 5	15 ± 8
normal healthy persons	183 ± 12	195 ± 16	89 ± 14	37 ± 4	18 ± 3	19 ± 3

* mean \pm S.D.



* not significant

Fig. 5. Correlation index (r value) between S.I. and S. T. values by respective mitogens or antigens.

ると思われた。

4. S.I.値とS.T.値の相関 (Fig. 5)

S.I.値の各マイトーゲン間での相関係数: r は、一般にすべて 0.8 以上を示して有意な ($p < 0.05$) 相関がみられた。S.T.値の各抗原間では、PHA と SU-PS 及び PPD の間にある程度の相関をみた。しかし、SU-PS と PPD による S.T.値間で得られた r は危険率 5% 以上を示した故に論議の対象から外した。

一方、S.T.値と S.I.値の間の相関をみると PHA 皮膚反応値が各マイトーゲン刺激 S.I.値と有意の相関 ($p < 0.05$) を示し、他の抗原刺激皮膚反応値も各 S.I.値と 0.45~0.57 の相関係数を与えていた。ただし、PPD の S.T.値と PWM の S.I.値の間では、統計的に有意な相関が見出されなかった。(Fig. 5, N.S.)

III. 術後肺癌患者の各反応値

1. 肺癌進行度よりみた反応値

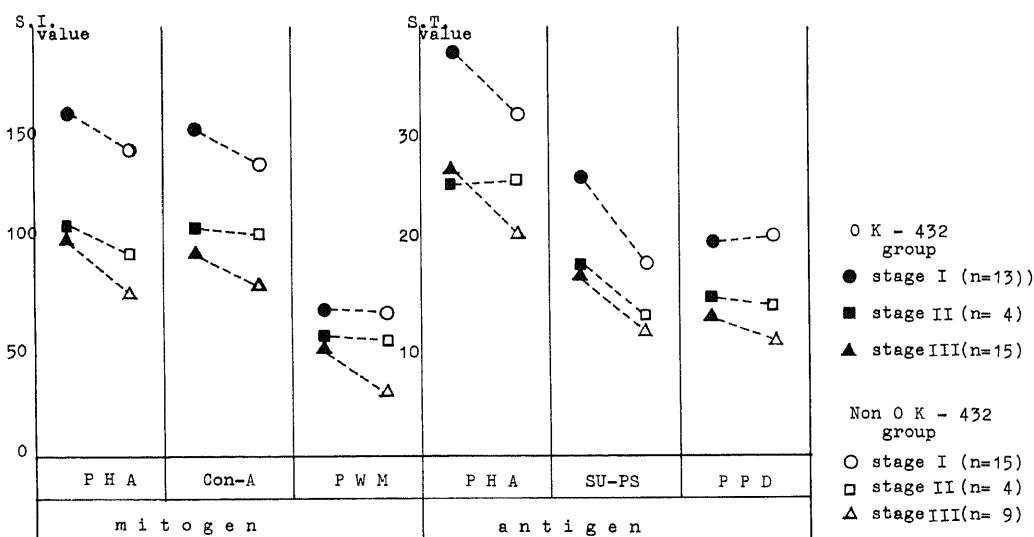


Fig. 6. Comparison of S.I. and S.T. values between OK-432 group and non OK-432 group classified by stage of lung cancer. OK-432 group=immunotherapy group with OK-432; non OK-432 group=non immunotherapy group.

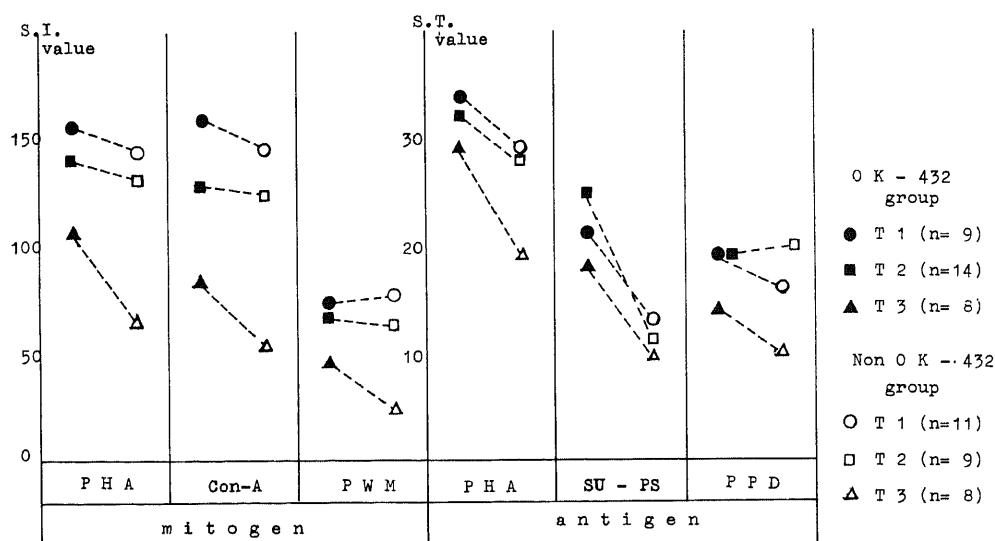


Fig. 7. Comparison of S.I. and S.T. values between OK-432 group and non OK-432 group classified by T factor in lung cancer.

肺癌術後患者を免疫化学療法併用群（以下併用群と略）と化学療法単独群（以下非併用群と略）に分け、術後組織病理分類に従い、病期別に OK-432 投与の有効性につき評価した。ここで検討できた併用群 32 例は、術後平均 1.9 ± 0.9 年で、3 ヶ月以上 OK-432 の投与を行っている I 期：13 例、II 期：4 例、III 期：15 例である。一方、非併用群 28 例は、術後平均 2.7 ± 1.5 年で現在 OK-432 の投与を行っていない I 期：15 例、II 期：4 例、III 期 9 例である。

1) 病期別での反応値 (Fig. 6)

これら術後の S.I. 値では、併用群、非併用群とも病期の進行につれ、反応値は一般に低下し、術前値の場合 (Tab. 1) とよく似た傾向を示していた。併用群と非併用群の間で、有意差 ($p < 0.05$) があったのは III 期のみで、併用群の PHA : 102 ± 40 , Con-A : 95 ± 36 , PWM : 54 ± 21 に対し、非併用群では PHA : 78 ± 25 , Con-A : 79 ± 40 , PWM : 30 ± 13 と非併用群の反応値が低下していた。

S.T. 値でも PHA で III 期の併用群と非併用群の間に、 27 ± 8 と 21 ± 7 と非併用群の反応値の低下をみた。さらに SU-PS では病期に関係なく、併用群に反応値の上昇 ($p < 0.05$) が非併用群に比べて観察され、SU-PS と同じ溶連菌製剤である OK-432 による生体感作の結果と考えられた。

2) T 因子別での反応値 (Fig. 7)

術後評価 T 因子別の S.I. 値では、T 1, T 2 においては併用群と非併用群の間に各反応値とも著しい差をみなかった。しかし、T 3 では、併用群の PHA : 108 ± 38 , Con-A : 82 ± 31 , PWM : 45 ± 31 に対し、非併用群では PHA : 63 ± 31 , Con-A : 55 ± 24 , PWM : 22 ± 15 とすべての反応値の低下をみた。S.T. 値でも、SU-PS 以外、T 1 及び T 2 で併用群と非併用群で著しい差はないが、T 3 では併用群の PHA : 29 ± 9 , PPD : 15 ± 4 に対し、非併用群の PHA : 19 ± 4 , PPD : 10 ± 3 と非併用群に反応値の低下をみた。また SU-PS の S.T. 値では、Fig. 6 における S.T. 値と同じく、併用群は T 1 ~ T 3 に

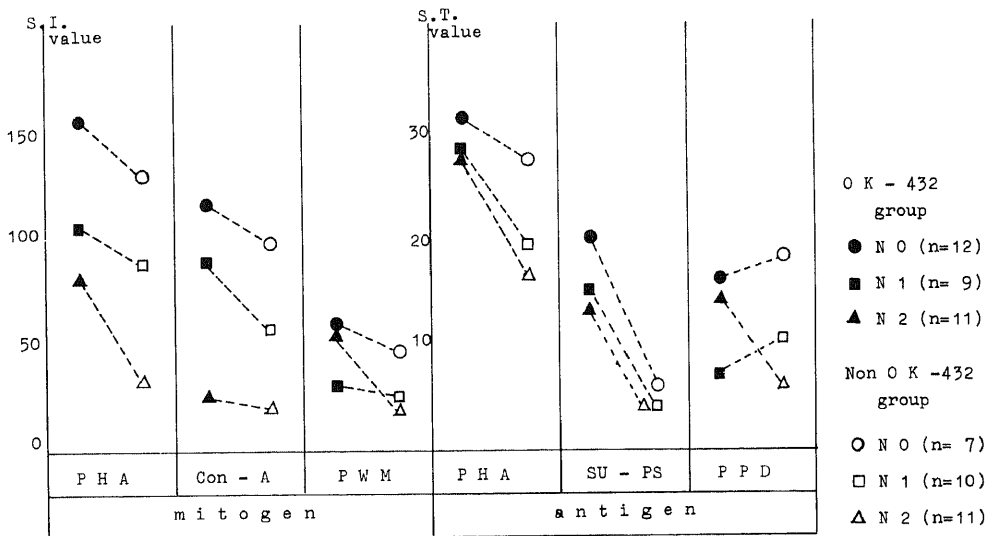


Fig. 8. Comparison of S.I. and S.T. values between OK-432 group and non OK-432 group classified by N factor in lung cancer.

Table 4. Comparative examination of S.I. and S.T. values in lung cancer patients survived over three years after operation.

group	n	survival year	S.I. values by			S.T. values by		
			PHA	Con-A	PWM	PHA	SU-PS	PPD
OK-432 group	5	$4.6 \pm 1.3^*$	$162 \pm 26^*$	137 ± 12	74 ± 11	36 ± 14	26 ± 10	21 ± 10
non OK-432 group	14	4.0 ± 1.8	141 ± 23	144 ± 30	77 ± 19	32 ± 12	19 ± 8	18 ± 10
total	19	4.3 ± 1.7	146 ± 27	145 ± 27	76 ± 18	34 ± 11	21 ± 9	19 ± 9

* mean \pm S.D.

関係なく、反応値の上昇がみられた。

3) N 因子別にみた反応値 (Fig. 8)

術後評価 N 因子別の S.I. 値では、PHA, Con-A, PWM すべてに非併用群の S.I. 値の低下をみとめた。とくに N 1 では併用群の PHA: 105 ± 38 , Con-A: 80 ± 29 , PWM: 30 ± 8 に対し、非併用群では PHA: 74 ± 24 , Con-A: 56 ± 15 , PWM: 25 ± 7 を示した。N 2 でも、併用群と非併用群とは、有意差 ($p < 0.05$) をもって非併用群の反応値は低かった。S.T. 値でみると、PHA は N 1 及び N 2 の併用群の 28 ± 10 , 27 ± 9 に対し、非併用群の反応値は、 19 ± 8 , 16 ± 8 と有意に ($p < 0.05$) 低下していた。なお、SU-PS の S.T. 値に関しては、Fig. 6, Fig. 7, に見られたと同様の現象が観察された。

2. 3 年以上長期生存例の検討 (Tab. 4)

術後 3 年以上経過し、現在再発の兆候のない長期生存の 19 例を検討してみると、総平均の S.I. と S.T. 値はいずれもかなり良好に保たれていた。これらは、健康人のそれら (Tab. 1, 3) と比べても、S.I. 値の PHA, Con-A で低下傾向をみとめたが、他の諸値では有意差はなく、一般健康人のそれぞれの値にほぼ匹敵していた。

この 3 年以上生存例のうち、現在、免疫療法施行中群 (Tab. 4 の OK-432 group) と非施行群 (Tab. 4 の non OK-432 group) の間では、SU-PS 皮膚反応のみで有意差 ($p < 0.05$) をみだが、その他の反応では有意差をみなかった。これも前述におけると同じく、溶連

菌活性物質による感作の結果であろう。しかし、現在では非施行群であるが、以前に術後 3 年間免疫療法を行なった 5 例の検索では、OK-432 投与中止後、S.I. 及び S.T. の各反応値の低下がみられ、免疫療法長期施行の意義が推測された。(Fig. 9) 事実、この 5 例中 2 例はその後再発をみとめている。

3. 再発例での検討

治療、または準治療手術を行った症例のうち、再発をみとめた 7 例において S.I. 及び S.T. 値を測定した。その結果、再発後約 1 ヶ月の各反応値は著しい低下を示し、S.I. 値では PHA: 37 ± 18 , Con-A: 34 ± 7 , PWM: 19 ± 9 , S.T. 値では PHA: 14 ± 9 , SU-PS: 8 ± 4 , PPD: 11 ± 7 であった。これらは、術後再発のみられる前の測定値と比較しても、有意な ($p < 0.05$) 低下であり、免疫能の減退が再発につながる公算大なることを暗示していた。

IV. 免疫化学療法剤の PHA 性リンパ球幼若化反応に及ぼす影響

この問題を追求するため、まず健康人 10 例の末梢リンパ球を用いて、PHA 性幼若化反応系に各免疫化学療法剤の各濃度を作用させた。その結果、正常対照値より明らかに有意 ($p < 0.05$) の上昇を示したものは比較的に少なかった。

その中の 1 つである OK-432 では 2 KE の 10^{-6} , 10^{-6} 稀釈で S.I. 値が 240 ± 46 , 256 ± 85 と明らかな上昇 ($p < 0.05$) をみとめた。また同様に、興味あることに、Cyclophosphamide では、100 mg の 10^{-6} 稀釈で S.I. 値が 241 ± 32 と有意な ($p < 0.05$) 上昇をみることができた。

その他の使用化学療法剤についての検討では、反応値は低濃度になるにつれ、明らかに上昇したが、 10^{-6} 稀釈で、5-fluorouracil: 7 ± 3 , Adriamycin: 26 ± 9 , Carboquone: 66 ± 14 , Cyclophosphamide: 135 ± 30 の順に幼若化反応の抑制が強くみられた。(Fig. 10)

次に肺癌患者の術前症例 9 例 (III 期: 5 例, IV 期: 4 例) の同様な PHA 性リンパ球幼若化反応系に Fig. 10 と同じ条件の 10^{-6} 稀釈薬剤を添加した。その結果、OK-432: 78 ± 39 , PSK: 68 ± 31 で S.I. 値の有意な ($p < 0.05$) 上昇をみとめたが、5-fluorouracil: 7 ± 4 , Adriamycin: 11 ± 4 , Carboquone: 29 ± 19 と健康人リンパ球と同様の抑制をみとめた。(Tab. 5) 特に 5-fluorouracil の抑制は著明であった。また、Fig. 10 に示したとき健康人リンパ球で反応値の上昇をみた Cyclophosphamide では、肺癌症例リンパ球の場合、S.I. 値の上昇はみられず、健康正常人と担癌体の免疫担当細胞の質的差をうかがわせた。なお、本実験の各薬剤使用濃度 (稀釈度) は、生体に使用した場合の末梢血濃度にほぼ該当すると思われる程度を参考として決めた。

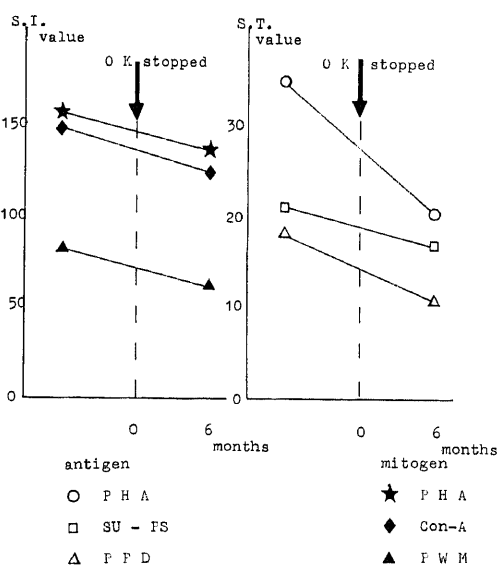


Fig. 9. Observation of S.I. and S.T. values after stopping of immunotherapy with OK-432.

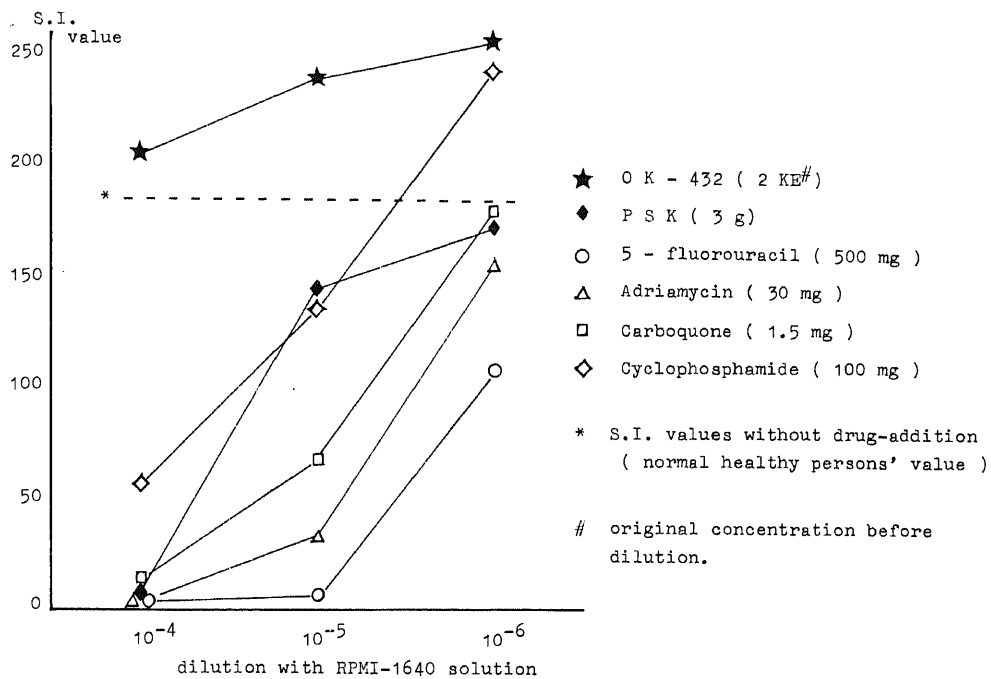


Fig. 10. Effect of several immuno-chemotherapeutic agents on PHA-lymphoblastogenesis of normal healthy persons' lymphocytes.

Table 5. Effect of various immuno-chemotherapeutic agents on lymphoblastogenesis of lung cancer patients lymphocytes.

reaction	system	S. I. values
PHA	alone	42 ± 26*
PHA + Ok-432		78 ± 39
PHA + PSK		68 ± 31
PHA + Adriamycin		11 ± 4
PHA + 5-fluorouracil		7 ± 4
PHA + Cyclophosphamide		43 ± 27
PHA + Carboquone		29 ± 19

* mean ± S.D.

れた。

V. 領域リンパ節由来リンパ球の幼若化能についての検索

扁平上皮癌3例、腺癌4例の計7例について、非転移性の領域リンパ節よりリンパ球を採取し、3種のマイトゲンでリンパ球幼若化率 (S.I.値) を測定した。その結果と、同一患者末梢血のリンパ球によるS.I.値をTab. 6に示す。

扁平上皮癌 (E) では、末梢リンパ球に比べ、領域リ

ンパ節由来リンパ球のS.I.値は何れのマイトゲンによっても著しく高かった。特に症例3のE IIでは、PHAで4.41倍、Con-Aで4.07倍、PWMで3.31倍を示していた。一方、腺癌 (A) の場合では、一・二の上昇傾向は伺われたが、扁平上皮癌の場合に比較すると、領域リンパ節の反応値の上昇は一般に少なかった。

考 察

Mckneally¹¹⁾がBCG生菌を肺癌切除後に胸腔内に注入する局所的免疫療法を発表して以来、肺癌治療にも種々の免疫療法が導入された。しかし、特異的免疫療法の確立されていない現状では、非特異的免疫療法がその主体とならざるを得ない。このような免疫療法を施行する場合、患者の免疫学的状態を把握する指標の確立は、重要な一つの課題であろう。この免疫学的指標の条件としては、癌特異抗原に対応した免疫反応を理想とするが、かかる特異的免疫反応を臨床面で応用するには、抗原の抽出、同定に、現在、問題があり、その実施は未だ困難である。このため一般には、非特異的反応を用いて免疫能を測定せざるを得ない。担癌生体では、この非特異的免疫能が病期の進行とともに低下するといわれ、その表現として末梢血球細胞の分類と絶対数¹²⁾¹³⁾、皮膚反応¹⁴⁾、リンパ球幼若化反応¹⁵⁾、細胞障害試験、マクロファージ・白血球遊走阻止機

Table 6. Lymphoblastogenesis of lymphocytes derived from regional lymph node or peripheral blood in lung cancer.

case number	histology and stage	lymphocytes from regional lymph node			lymphocytes from peripheral blood		
		PHA	Con-A	PWM	PHA	Con-A	PWM
1	E I	234	221	90	186	167	92
2	E II	138	151	62	88	108	44
3	E II	406	370	272	92	91	82
4	A I	226	238	95	153	161	73
5	A I	144	132	76	147	152	57
6	A I	183	243	110	161	143	61
7	A I	88	62	51	67	59	48

El=patient with epidermoid carcinoma in stage I; EII=patient with epidermoid carcinoma in stage II; AI=patient with adenocarcinoma in stage I.

能¹⁹⁾¹⁷⁾などが報告されている。

今回、肺癌症例の手術前後の免疫能を、比較的信頼性の高いとされているリンパ球幼若化反応と皮膚反応を指標として測定した。このリンパ球幼若化反応は、3種のマイトゲンについて幼若化率を測定したが、使用した PHA は T 細胞を¹⁸⁾、Con-A は T, B 細胞を、PWM は B 細胞をそれぞれ特異的に刺激する¹⁹⁾といわれている。皮膚反応も 3 種の抗原について、皮内接種の紅斑の長径、短径の平均径で表現した。ここで使用された PHA 反応は、リンパ球を刺激してその結果放出されるリンホカインにより、皮膚反応が惹起される²⁰⁾ことによる。SU-PS 反応も蛋白を 8% 含んでおり、その反応は一種の遅延型反応と考えられ、特に著者らが行っている OK-432 による免疫療法の場合は、良い指標となる⁸⁾。PPD 反応は in vivo の免疫学的指標として広く検討されているが、末期癌を除いてほぼ保たれており²¹⁾、その抑制も軽度であると考えられる。

これらの基本的反応機作を前提として、検討された肺癌術前症例では、健康人と比較して、病期 II 期以下の各反応値は一般に低下しており、病期の進行とともに免疫能の著しい低下が観察された。安元ら²²⁾は、病期分類 I・II 期での幼若化反応が正常人に比べると高いと述べており、また I・II 期では特に有意差はないとする報告²³⁾もみられている。しかし、著者の成績では、II 期より既に低下をみとめ、これは Han²⁴⁾、妹尾ら²⁵⁾の報告と一致した。

TNM 因子別では、各因子の進行とともに免疫能は有意に低下し、幼若化率の低下度と進行度とは明らかに相関していた。特に皮膚反応は腫瘍の直接浸潤、縦隔へのリンパ節転移が存在する場合には特に著明に反応

値の低下をみた。また、遠隔転移のある場合も、免疫能は著しく低下していて、逆に免疫能の低下が転移を起こさせているとも考えられた。

手術根治度と術前両反応値では、治癒切除群において比較的反応値が高かったのに対し、準治癒・非治癒切除群、手術不能例とも免疫能は低下しており、術前にある程度可能性のある手術根治度の予測もつくと思われた。また準治癒切除群では、治癒切除群に比し、その反応値は著明に低かった。

診断確定後の生存期間別にみた患者の術前反応値は、1 年未満癌死群（即ち、治療前より遠隔転移を有するような症例群）で低下が著しく、これは宮本ら²¹⁾の報告と一致した。その点、術前の幼若化率と皮膚反応値からある程度、肺癌病態の予後を予測することもできると思われた。

リンパ球幼若化反応と皮膚反応の相関々係を肺癌患者でみると、PPD 皮膚反応以外それぞれある有意な相関をもっていた。それ故に、PHA 及び SU-PS 皮膚反応は、比較的簡単にくり返し実施できる点でも、臨床免疫動態の良き指標となり得ると思われる。しかし、一種類の皮膚反応のみでは、生体はその抗原に感作されていないときは免疫不全と判断しがたくなる。そこで、陳ら²⁶⁾は肺癌で 4 種類の皮膚反応抗原を使用して skin test index を算定し、検討することを提唱しているが、妥当な考えといえよう。

肺癌術後例の検討では、術後評価で III 期、TN 因子別では T 3, N 1~2 といった免疫能の低い状態にある症例では、OK-432 の投与により、非投与群に比べ、幼若化率と皮膚反応値の上昇をみた。OK-432 の作用機序について、未だ不明の点も多いが、網内系機能とマクロ

ファージの活性化¹⁷⁾、リンパ球幼若化²⁷⁾、皮膚反応²⁸⁾と種々の細胞性免疫応答の増強など免疫賦活性性が報告され、最近では星野ら²⁹⁾がNK活性の亢進を報告している。著者の肺癌症例でも免疫能が低下しているような場合、特に賦活性性が強くみられた点は、本剤の有用性をさらに裏付けていると思われる。

また3年以上生存例では、その免疫能は一般にかなり良好に保たれており、そこでのOK-432投与群と非投与群では有意差はなかった。しかし、3年間OK-432を投与し、その後中止した症例では、約半年でその免疫能の低下をみとめ、うち2例に再発をみとめた。OK-432投与中止により、急速に免疫能が低下することも考えられるが、これに関する問題は実験的にも重要であり、今後さらに症例を重ねて検討を要するだろう。再発例では、一様にその免疫能は低下していたが、再発を臨床所見より先に非特異的免疫反応で再発の予知が可能になれば、実際問題として価値は高いであろう。しかし、それは現時点で、未だ困難と考えられた。

外科療法³⁰⁾、放射線療法³¹⁾³²⁾、化学療法³³⁾³⁴⁾は何れも免疫抑制的作用を持つという報告が多い。化学療法剤により一般に骨髓は機能低下傾向を示し、そのため特に細胞性免疫能が著明に抑制される。当科プロトコールに使用の化学療法剤を用いて、末梢リンパ球のin vitroでのPHA幼若化反応に及ぼす影響を検討したが、健康人末梢リンパ球では5-fluorouracilが最も強く抑制した。しかし低濃度のCyclophosphamideは、逆に幼若化率の上昇を起こさせた。一方、肺癌患者の場合、低濃度のCyclophosphamideで幼若化率の上昇はみられなかったが、至適低濃度Cyclophosphamideは正常生体の免疫賦活特に抗体産生刺激の報告³⁵⁾もあり、幼若化反応の面からみれば、興味ある薬剤といえよう。免疫療法剤としては、OK-432、PSKで検討を行った。そのOK-432は、健康人、肺癌患者の両方の末梢リンパ球で幼若化の促進をみたのに対し、PSKは反応値の低下した肺癌患者末梢リンパ球にのみ、幼若化の促進をみとめた。野本³⁶⁾によると、非特異的免疫療法には2つの機序が含まれている。一つは正常個体のリンパ球や食細胞の機能を正常レベル以上に上げ得るものであり、他の一つは担癌状態によって抑制されたこれらの機能を正常レベルまで回復するものとしている。著者の得た成績からすると、OK-432は前者の性格が強く、PSKは後者の性格が強いようである。

領域リンパ節リンパ球の幼若化反応値は、末梢血リンパ球のそれより一般に高く、特にその傾向は扁平上

皮癌で著しかった。手術中、転移のない領域リンパ節の腫大が扁平上皮癌の場合しばしば観察され、これは形態学的にも増殖性の変化としてとらえられている。この事実に加えて、肺癌では、一般に腺癌より扁平上皮癌の予後が良好であることなどは、扁平上皮癌領域リンパ節の抗腫瘍活性の促進または何らかの役割関与の相関が考えられる。また、扁平上皮癌より免疫の賦活物質の分泌されている可能性も、著者の領域リンパ節リンパ球の高い反応性から示唆されるが、測定症例数も少ないので、今後実験方法も考慮しつつ、さらに検討を重ねたいと考えている。

結 論

3種のマイトゲン(PHA, Con-A及びPWM)によるリンパ球幼若化反応値(S.I.値と表現)と3種の抗原(PHA, SU-PS及びPPD)による皮膚反応値(S.T.値と表現)から、肺癌患者の細胞性免疫能を測定した。その結果、次の成績が得られた。

1. 肺癌患者の細胞性免疫能は、正常人に比べ、病期II期より低下しており、病期の進行とともに低下は著しくなった。術前の免疫能の程度は、手術内容や予後にも相関を示した。

2. 術後評価III期, T 3, N 1~2群で術後OK-432投与により免疫能の改善をみとめた。

3. 3年以上の生存例の免疫能は、それ自身かなり良好に保たれていたが、OK-432投与群では、中止後その免疫能の低下がみられた。また再発例では免疫能の著しい低下をみとめた。

4. 使用化学療法剤のうち、in vitroでのPHAリンパ球幼若化反応を最も強く抑制したのは5-fluorouracilであったが、健康人末梢リンパ球の場合、Cyclophosphamideはむしろ幼若化の促進を至適低濃度で起こさせた。しかし、肺癌患者リンパ球ではかかる促進はみられなかった。

5. 免疫療法剤の中では、OK-432が健康人肺癌患者両方の末梢リンパ球の幼若化を促進したのに対し、PSKでは肺癌患者末梢リンパ球のみ幼若化を促進する効果があった。

6. 領域リンパ節より抽出したリンパ球の幼若化反応は、末梢リンパ球より幼若化率が一般に上昇しており、その傾向は扁平上皮癌で著しく、癌領域リンパ節の抗腫瘍活性との相関が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師岩喬教授に心から謝意を表します。また直接御指導、御鞭撻を賜りました本学がん研ウイルス部波田野基一教授、第一外科

渡辺洋宇助教授,ならびに御協力頂いた教室員各位に深謝致します。

なお本論文の要旨は,第23回日本肺癌学会(昭和57年,京都)及び第25回日本胸部外科学会関西地方会(昭和57年,岡山)に発表した。

文 献

- 1) 小森吉晴: 肺癌に対する制癌剤局所投与法に関する研究. 日外会誌, 79, 1-16 (1978).
- 2) 山田哲司・小森吉晴・村田修一・渡辺洋宇・岩喬: 肺癌免疫化学療法の研究—リンパ球幼若化反応の推移—肺癌, 19, 331-341 (1979).
- 3) 酒井秀造: 肺癌患者における細胞性免疫能の検討—臨床病期, 治療, 予後との関係について—肺癌, 20, 251-259 (1980).
- 4) 渡辺洋宇・小森吉晴・山田哲司・村田修一・横井克己・岩喬: 肺癌術後における OK-432 免疫療法の意義, 癌と化学療法, 6, 811-820 (1979).
- 5) **TNM Classification of Malignant Tumors, 3rd Ed., 7-16 and 41-45, UICC, Geneva, 1978.**
- 6) 日本肺癌学会編: 肺癌取扱い規約, 改訂第2版, 64-69頁, 東京, 金原出版, 1980.
- 7) 滝口智夫・小中義照・清水史郎・紺田進・重原万寿美: 免疫実験操作法 B (日本免疫学会編) 1426-1435頁, 1977.
- 8) 渡辺洋宇・山田哲司・小林弘明・佐藤日出夫・岩喬: OK-432 による免疫療法に際しての SU ポリサッカライド皮膚反応の意義, 癌と化学療法, 8, 1076-1083 (1981).
- 9) 国沢清典・羽島裕久: 現代教養統計学, 89-105頁, 東京, サイエンス社, 1971.
- 10) 加納克己: 基礎医学統計学, 75-84頁, 東京, 南江堂, 1982.
- 11) Mckneally, M. F., Maver, C., Kausel, H. W. & Alley, R. D.: Regional immunotherapy with intrapleural BCG for lung cancer, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 72, 333-338 (1976).
- 12) Savage, A. M., Pritchard, J.A.V., Deeley T. J. & Davies, B. H.: Immunological state of patients with carcinoma of the bronchus before and after radiotherapy, Thorax, 35, 500-505 (1980).
- 13) 井上勝一: 肺癌患者の免疫能に関する研究—特にリンパ球の性状と機能について—北医誌, 57, 87-100 (1982).
- 14) 西山潔・伊藤進・国松尚一・神谷周明・犬尾武彦・土屋周二: 消化器癌と遅延型皮膚反応—とくに PHA skin test の有用性—臨床免疫, 8, 1027-1034 (1976).
- 15) 峠哲哉: 担癌宿主の抵抗性に関する基礎的並びに臨床的研究 第II編, 広医誌, 23, 421-441 (1975).
- 16) 矢田健太郎: 癌患者免疫能の診断パラメーター, 日内会誌, 67, 1495-1498 (1978).
- 17) Ishii, Y., Yamaoka, H., Toh, K. & Kikuchi, K.: Inhibition of tumor growth in vivo and in vitro by macrophages from rats treated with a streptococcal preparation, OK-432, Gann, 67, 115-119 (1976).
- 18) Janossy, G. & Greaves, M. F.: Lymphocyte activation response of T and B lymphocytes to phytomitogens, Clin. Exp. Immunol., 9, 483-498 (1971).
- 19) 森沢成司・大谷周造: Mitogen とその特異性, 臨床免疫, 11, 391-399 (1979).
- 20) 西川秀樹・平尾文男: 肺癌患者の免疫応答, 診断と治療, 69, 2052-2056 (1981).
- 21) 宮本宏・井上勝一・村尾誠: 進行期肺癌患者の細胞性免疫能—特に癌の拡がり, および予後との関連性について—肺癌, 19, 107-115 (1979).
- 22) Yasumoto, K., Manabe, H., Ueno, M., Ohta, M., Ueda, H., Iida, A., Nomoto, K., Azuma, I. & Yamamura, Y.: Immunotherapy of human lung cancer with BCG cell-wall skeleton, Gann, 67, 787-795 (1976).
- 23) Wanebo, H. J., Rao, B., Miyazawa, N., Martini, N., Middleman, M. F., Oattgen, H. F. & Beatte, E. J.: Immune reactivity in primary carcinoma of the lung and its relation to prognosis, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 72, 339-350 (1976).
- 24) Han, T. & Takita, H.: Immunologic impairment in bronchogenic carcinoma—a study of lymphocyte response to phytohemagglutinin, Cancer, 30, 616-620 (1972).
- 25) 妹尾紀具・小林敏幸・池田俊行・畠山哲郎・峠哲哉・服部孝雄: 原発性肺がん症例における細胞性免疫能の検討, 癌と化学療法, 4, 743-752 (1977).
- 26) 陳鋼民・荻野健次・清水信義・松本伸・岡崎哲郎・和田豊治・小西洋・安永英孝・田中聡・寺本滋: 肺癌患者における多種遅延型皮膚反応の把握—skin test index (STI) について—肺癌, 21, 405-409 (1981).
- 27) 木村郁郎: OK-432 による免疫療法, 癌の臨床, 24, 428-433 (1978).
- 28) 亀井秀雄・桃井知良・殿村邦彦・寺部啓介・赤塚聡・梅田哲生・大倉国利・近藤達平: OK-432 の術前投与開始に関する臨床例における検討, 癌と化学療法, 5, 407-412 (1978).

- 29) Uchida, A. & Hoshino, T.: Clinical studies on cell-mediated immunity in patients with malignant disease, *Cancer*, **45**, 476-483 (1980).
- 30) Park, S. K., Brody, J. I., Wallace, H. A. & Blakemore: Immunosuppressive effect of surgery, *Lancet*, **9**, 53-55 (1971).
- 31) 小川恭弘・木村修治: 肺癌の放射線化学療法併用治療患者における免疫能パラメーターの評価, *日医放誌*, **40**, 341-354 (1980).
- 32) Stefani, S., Kerman, R. & Abbate, J.: Immune evaluation of lung cancer patients undergoing radiation therapy, *Cancer*, **37**, 2792-2796 (1976).
- 33) 曾根三郎・樋口佑次・久野悟郎・大口秀利・山下喬・蝶良英郎: 宿主免疫能パラメーターからみた癌化学療法の検討—肺腫瘍に対する AVF 療法—癌と化学療法, **5**, 137-144 (1978).
- 34) Segal, E., Rinaldi, M., Mottolese, M., Cordiali-Fei, P., Apolloni, M. C., Santis, M. D., Gionfra, T., Casali, A., Gianciotta, A. & Gallo-Curcio, C.: Immunologic monitoring during combined radiochemoimmunotherapy in inoperable lung cancer, *Oncology*, **37**, 390-396 (1980).
- 35) Duclos, H., Galanaud, P., Devinskx, O., Maillot & Dormout, J.: Enhancing effect of low dose cyclophosphamide treatment on the *in vitro* antibody response, *Eur. J. Immunol.*, **7**, 679-684 (1977).
- 36) 野本亀久雄: 癌と免疫—腫瘍免疫の成り立ちと意義, *臨床と研究*, **55**, 1-5 (1978).

Studies on Cellular Immunity in Lung Cancer Patients with Special References to Stages Treatments and Prognoses Yukio Tsunamura, Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University (Director: Prof. T. Iwa), Kanazawa, 920—*J. Jusen Med. Soc.*, **92**, 92—106 (1983)

Key words: lung cancer, immunochemotherapy, lymphoblastogenesis, skin test, regional lymph node.

Abstract

Cellular immunity of lung cancer patients with epidermoid carcinoma and adenocarcinoma was studied using immunological parameters *in vivo* and *in vitro*. As the parameter of *in vivo* reaction for monitoring the cellular immunological status of the patients, skin reaction tests to phytohemagglutinin (PHA), streptococcal polysaccharide and purified protein derivative of tuberculin were employed. As the *in vitro* ones, lymphoblastogenetic reaction to PHA, concanavalin A, and pokeweed mitogen were evaluated. In these tests, the effects of various immunopotentiative as well as chemotherapeutic agents on the lymphoblastogenesis were also examined using the lymphocytes taken from the healthy persons and lung cancer patients. In addition, blastogenesis of the lymphocytes derived from the non-metastatic regional lymph nodes was measured to evaluate the anti-tumor activity of these regional lymphocytes.

Cellular immunity measured by the two parameters in lung cancer patients generally showed suppression and gradually got worse with progressing stages of cancer.

In the postoperative course, the cellular immunity of the cases with cancer grade of T₃, N₁, N₂ and stage III group was enhanced by administration of immunopotentiative agents such as OK-432. The survival time and operative radicality of these patients correlated well with these two parameters.

Immunoactivity of the patients who survived over three years were kept well in contrast to that of those who had died earlier.

Among the chemotherapeutic agents used in the present study, 5-FU dominantly suppressed blastogenesis of lymphocytes from healthy persons as well as lung cancer patients. Concerning

the immunopotentiative agents, OK-432 promoted PHA-blastogenesis of the lymphocytes from both healthy persons as well as lung cancer patients. However, PSK caused the enhancement of PHA-blastogenesis of the lymphocytes from lung cancer patients alone.

It is noted here that the lymphocytes from the regional lymph nodes clearly showed higher blastogenetic activity than those from the peripheral blood, especially in the cases with epidermoid carcinoma, suggesting a possibly related role of those activities in the anti-tumor properties of those regional lymphocytes.